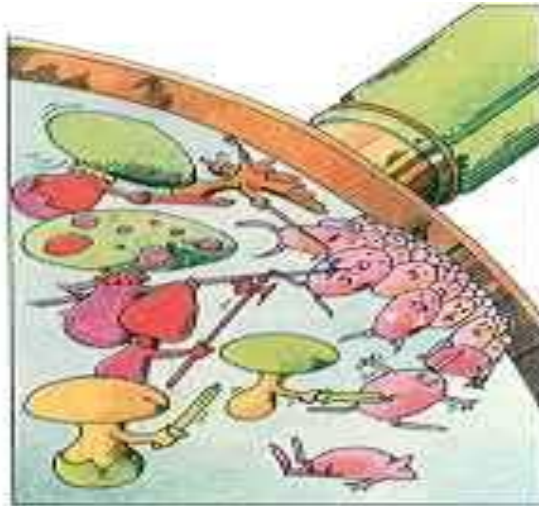


LES ANTIBIOTIQUES



introduction

- Les antibiotiques représentent l'une des acquisitions thérapeutiques les plus importantes du vingtième siècle
- Ils ont permis un progrès thérapeutique indéniable en matière d'infectiologie
- Leur utilisation empirique représente un défi aux chercheurs surtout dans le cadre des infections nosocomiales

I – GENERALITES ET DEFINITIONS

1) DEUX TYPES DE GERMES

- Saprophytes, qui vivent en harmonie avec l'organisme
- Les germes pathogènes

Les germes saprophytes peuvent devenir pathogènes en cas de diminution des défenses de l'organisme.

Certains germes sont devenus résistants aux antibiotiques : source de maladies nosocomiales.

I – GENERALITES ET DEFINITIONS

2) LES BACTERIES SONT CLASSIFIEES

a) En fonction du fait qu'elles prennent ou non la coloration

- Gram + : prennent la coloration
- Gram – : ne la prennent pas

b) En fonction de leur forme :

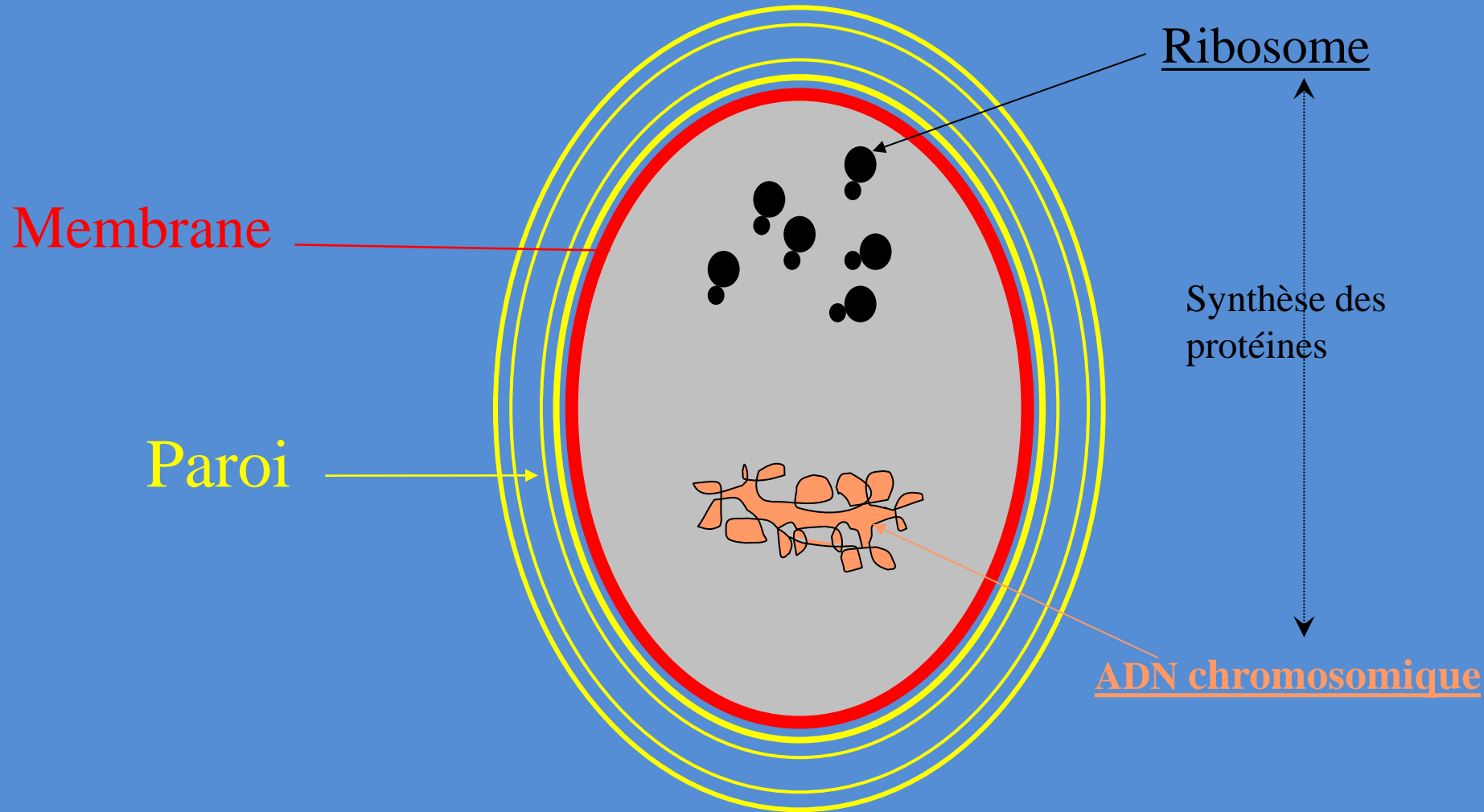
- Rondes : cocci
- Allongées : bacilles

c) En fonction de leur résistance :

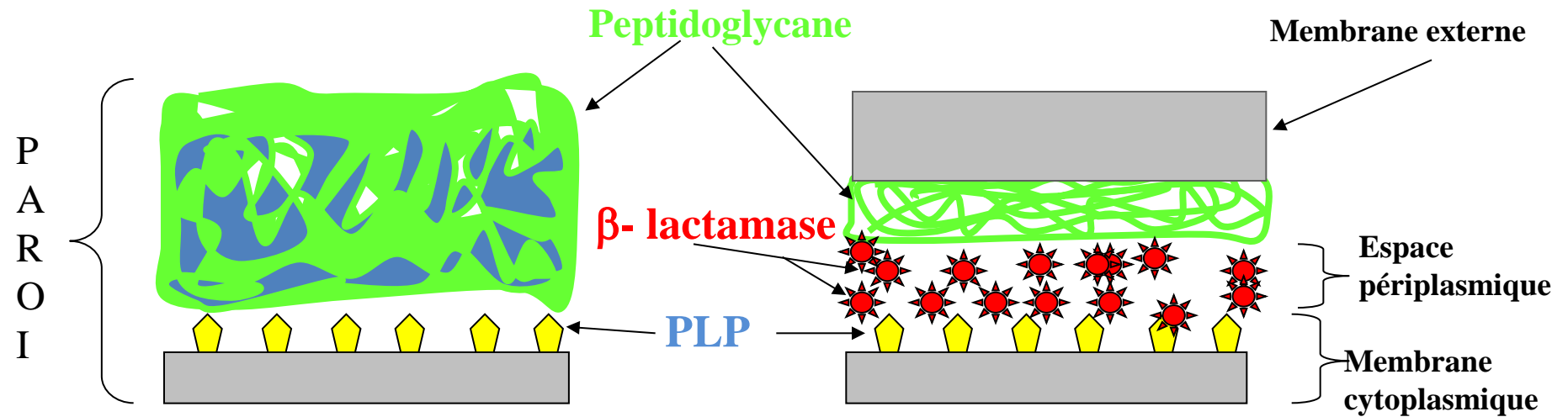
- Résistance naturelle
- Résistance acquise
- Les bactéries ne sont pas spécifiques à une pathologie.
- Elles peuvent provoquer des pathologies différentes, en fonction de l'organe ou de la partie du corps touché.

Mode d'action des ATB

Bactérie



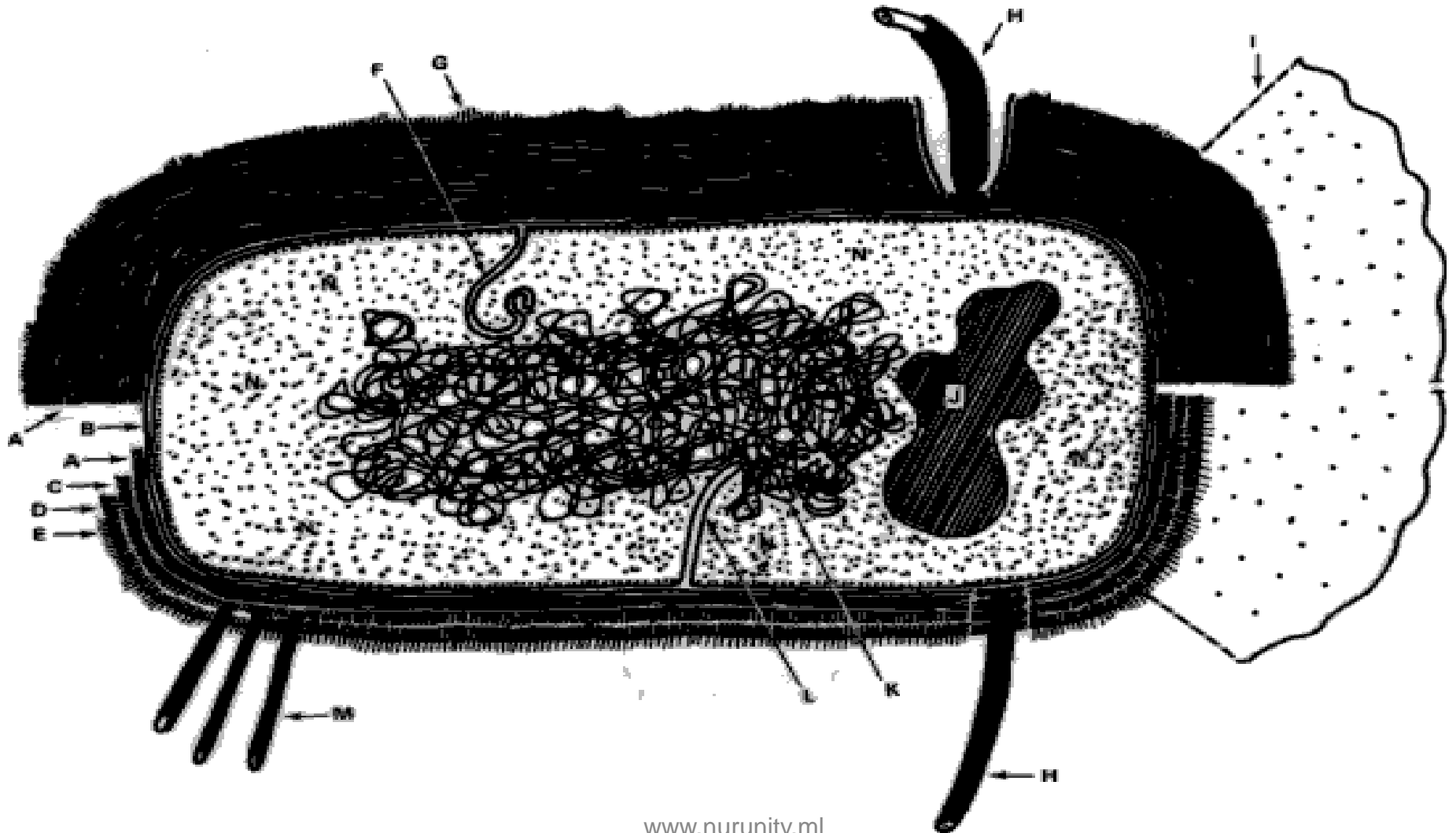
La paroi : action des Pénicillines sur les G+ et les G-



BACTERIE A GRAM POSITIF

BACTERIE A GRAM NEGATIF

Généralités: bactéries



Les principales familles d'antibiotiques

- **Différentes approches de classification:**
 - Mécanismes d'action sur les bactéries;
 - Spectre d'action: large, moyen ou étroit, très étroit.
 - Actuellement: classification chimique/
squelette chimique commun.

I – GENERALITES ET DEFINITIONS

- **Deux classes d'antibiotiques :**
 - Les bactéricides, qui détruisent les germes
 - Les bactériostatiques qui inhibent les germes
- **L'antibiotique :**
 - Est une MOLECULE produite par un micro-organisme vivant ou par synthèse.

□ **Les antibiotiques sont choisis en fonction :**

- Du GERME à combattre
- De la LOCALISATION de l'infection
- De leur voie **d'élimination**
- De leurs **effets** indésirables

II - DEFINITION

- **L'antibiothérapie peut être :**
 - Préventive : dans les situations à risque de survenue de l'infection
 - Curative : pour éradiquer une infection déclenchée
- **L'antibiothérapie probabiliste :**
 - Administrée, pour une pathologie donnée, en fonction de la bactérie qui a le plus de chance d'en être la cause.
 - On utilise des antibiotiques de première intention
 - On change d'antibiotique en deuxième intention :
 - Quand le germe est connu
 - Quand on rencontre un phénomène de résistance
 - En cas d'effets indésirables

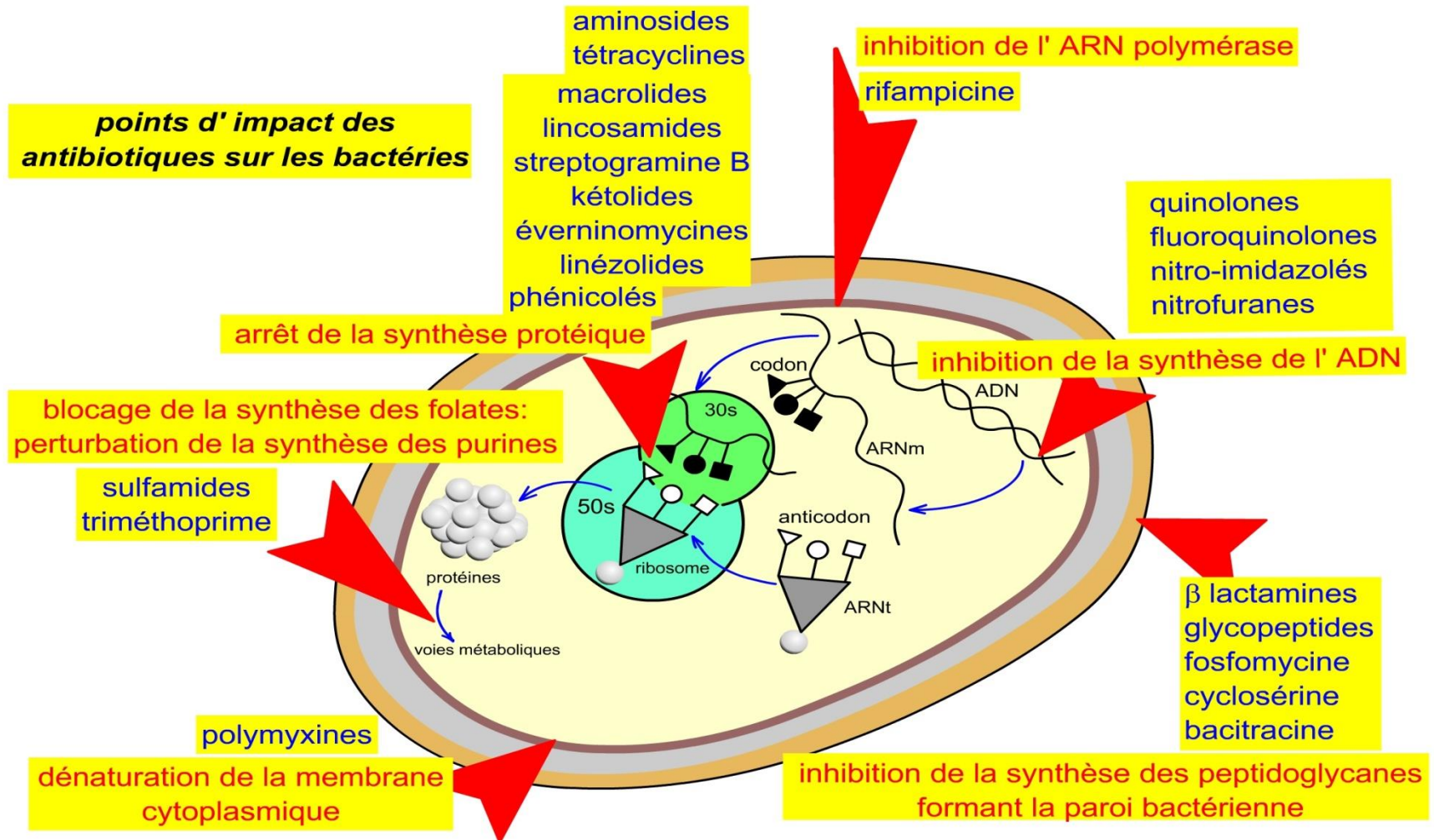
III - LES CLASSES D'ANTIBIOTIQUES

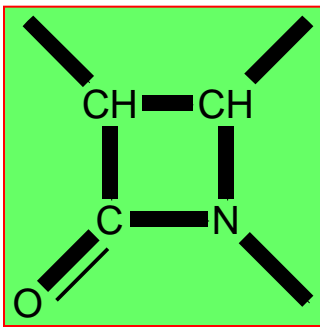
Cinq classes principales :

- Pénicillines
- Céphalosporines
- Macrolides
- FQ (fluoroquinolones)
- Aminosides

D'autres moins utilisées :

- ▣ Cyclines
- ▣ Sulfamides
- ▣ Antianaérobies
- ▣ autres

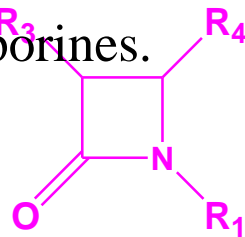




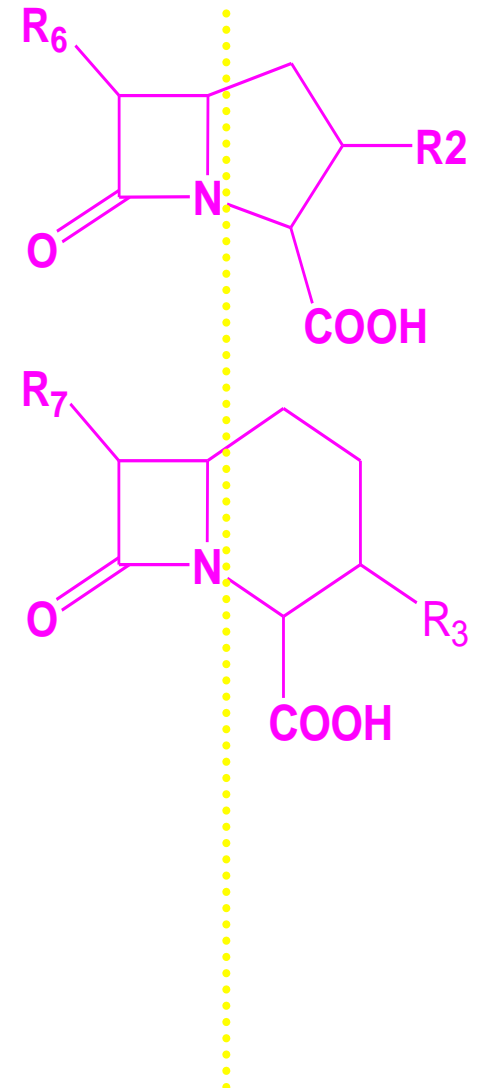
Les bêta-lactamines

1. Les pénicillines,
2. Les **carbapénèmes**,.

3 Les céphalosporines.



4 Les **monobactames**.



A) Présentation des molécules

- Pénicilline G
 - Forme IV : 1 à 50 MUI/jour
- Pénicilline V
 - Forme orale : 2 à 4 MUI/jour
- Pénicilline A = Amoxicilline +/- ac. clav.
 - Forme orale : 1 à 6 g/jour
 - Forme IV : 3 à 12 g/jour
- Pénicilline M = Oxacilline, Cloxacilline
 - Forme orale : 25 à 50 mg/kg/jour
 - Forme IV : 50 à 100 mg/kg/jour
- Carboxypénicilline = Ticarcilline +/- ac. clav.
 - Forme IV : 12 à 15 g/jour
- Uréidopénicilline = Pipéracilline +/- tazobactam
 - Forme IV : 12 à 16 g/jour

PENICILLINE G®
EXTENCILLINE

ORACILLINE®

CLAMOXYL®
AUGMENTIN®

BRISTOPEN®

TICARPEN®
CLAVENTIN®

PIPERILLINE®
TAZOCILLINE®



B) Spectre utile

- Spectre étroit:

- Pénicilline G et V → streptocoques

- Résistance aux pénicillinases staphylococciques:

- Méthicilline, Oxacilline, Cloxacilline → streptocoques, staphylocoques méti-S

- Spectre moyen:

- Amoxicilline → streptocoques, entérocoques, pneumocoques, BGN sensibles (*E. coli*, Salmonelles...)

- Spectre large:

- Amoxi + ac clav → idem amox. + germes sécréteurs de β -lactamases (*H. influenzae*...)

- Spectre étendu:

- Ticarcilline +/- clavulanate, Pipéracilline +/- tazobactam → germes nosocomiaux multirésistants (*P. aeruginosa*...)

Spectre utile

- Céphalosporines de 1^{ère} génération
 - Anti-staphylococciques
 - Streptocoque, pneumocoque
- Céphalosporines de 2^{ème} génération
 - améliorée sur entérobactéries
- Céphalosporines de 3^{ème} génération
 - Action plus spécifique sur les bacilles gram négatif
 - *P. aeruginosa* : ceftazidime+++
- Céphalosporines de 4^{ème} génération
 - Spectre le plus large des céphalosporines
 - Excellente activité sur les bacilles gram négatif
 - Bonne action sur les cocci gram positif
- Résistance constante vis-à-vis des entérocoques et de *Listeria monocytogenes*

CEPHALOSPORINES

indications habituelles

- 1^{ère} génération *cefazoline, cefalotine*
 - Antibioprophylaxie essentiellement
- 2^{ème} génération *cefamandole, cefuroxime*
 - Sphère ORL essentiellement
 - Antibioprophylaxie
- 3^{ème} génération
 - Infections communautaires : *ceftriaxone, cefotaxime*
 - Infections nosocomiales : *ceftazidime*(FORTUM)
- 4^{ème} génération *cefepime, cefpirome*
 - Infections nosocomiales à germes multirésistants



- Les carbapénèmes

Présentation des molécules

- Imipénème/cilastatine
 - Forme IV et IM : 1 à 4 g/jour
- Ertapénème
 - Forme IV : 1 g/jour

TIENAM®
BACURE®

INVANZ®



- AMINOSIDES

Présentation des molécules

- Aminosides orientés gram-

- Amikacine
 - Forme IV et IM : 15 mg/kg/jour
- Tobramycine
 - Forme IV et IM: 3 mg/kg/jour

AMIKLIN®

NEBCINE®

- Aminosides orientés gram+

- Gentamicine
 - Forme IV et IM : 3 mg/kg/jour
- Netilmicine
 - Forme IV et IM : 4 à 6 mg/kg/jour

GENTALLINE®

NETROMICINE®



Indications habituelles

- Infections sévères à germes sensibles
- Neutropénie fébrile
- Endocardites

Mode d'administration

- Durée de traitement limitée
- Dose unique journalière
- Toujours en association (synergie avec les β -lactamines)



Effets indésirables

- Néphrotoxiques :
- Ototoxiques :
- Allergies cutanées.

Précautions d'emploi

- Éviter les associations médicamenteuses avec les autres médicaments ayant des effets:
 - ▣ auditifs
 - ▣ Néphrologiques
- Adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale

Contre-indiqués:

lors de la grossesse



Macrolides et apparentés

M.L.S.K.

Présentation des molécules

- Macrolides

- À 14 carbones

- Érythromycine, roxithromycine, clarithromycine

- À 15 carbones

- Azithromycine

- À 16 carbones

- Spiramycine, josamycine

- Kétolides

- Télithromycine

- Lincosanides

- Lincomycine, clindamycine

- Synergistines

- Pristinamycine, quinupristine / dalfopristine

ERYTHROCINE®
RULID®
ZECLAR®

ZITHROMAX®

ROVAMYCINE®
JOSACINE®

KETEK®

LINCOCINE®
DALACINE®

PYOSTACINE®
SYNERCID®

Indications habituelles

- **Macrolides**

- Angines
- Sinusites
- Pneumopathies (échec β lactamine à 48h)
- Infections génitales
- Prophylaxie et traitement *M. avium* chez VIH
- Toxoplasmose chez la femme enceinte

- **Synergistines**

- Infections à staphylocoque ou entérocoque multirésistant

- **Lincosamides**

- En association dans les infections osseuses et tissus mous (abcès)



Effets indésirables

- Tolérance généralement bonne
 - Troubles digestifs
 - Réactions allergiques et cutanées
 - Troubles hépatiques (posologie élevée)

Interactions médicamenteuses :

- Inhibiteurs enzymatiques : Interactions médicamenteuses nombreuses
- Alcaloïdes de l'ergot de seigle vasoconstricteurs (dihydroergotamine, ergotamine) : ergotisme avec possibilité de nécrose des extrémités
- Cisapride : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

E – LES TETRACYCLINES

Présentation des molécules

- Doxycycline
 - Forme orale : 100 à 200 mg/jour

VIBRAMYCINE®

- Mynocycline
 - Forme orale : 100 à 200 mg/j

MYNOCINE®

Tigecycline traitée dans les *Antibiotiques d'usage rare*



Spectre utile

- **Intracellulaires**
- Cocci gram+
 - SAMS, pneumocoque péniS, streptocoque
- Bacille gram+
 - *Bacillus anthracis*,
- Bacille gram-
 - *Haemophilus influenzae*, *Brucella*,
- Anaérobies



Effets indésirables

- Troubles gastro-intestinaux
- Atteintes des dents et des os
- Hypersensibilité
- Photosensibilisation



Précautions d'emploi

- ▣ Éviter l'exposition au soleil et aux UV
- ▣ À prendre pendant les repas ou avec suffisamment de liquide
- ▣ Ne pas prendre avec du lait

Contre indications

- ▣ Enfants
- ▣ Grossesse - Allaitement
- ▣ Insuffisance hépatique
- ▣ Insuffisance rénale

- **f) Interactions médicamenteuses**
- Antiépileptiques
- Rétinoïdes
- Anticoagulants

LES QUINOLONES

- **LES QUINOLONES:**Inhibent la réplication de l'ADN; **Ils sont bactéricides**
- Première génération: agissent surtout sur les gram négatif et ne sont utilisées que pour les infections urinaires.
- Deuxième génération (fluoroquinolones): ont un spectre plus large comprenant aussi un *Pseudomonas aeruginosa*.
- Troisième génération: ont une activité encore accrue contre les coques gram positif.

Présentation des molécules

- **Fluoroquinolone « urinaire »**

- Norfloxacin
— Forme PO : 800 mg/jour

- **Fluoroquinolones systémiques**

- Sans activité anti-pyocyanique

- Ofloxacin
— Forme IV et PO : 400 à 600 mg/jour

- Avec activité anti-pyocyanique

- Ciprofloxacin
— Forme IV : 400 à 1200 mg/jour
— Forme PO : 500 à 1500 mg/jour

- Avec activité anti-pneumococcique

- Lévofoxacin
— Forme IV et PO : 500 à 1000 mg/jour
- Moxifloxacin

NOROXINE®

OFLOCET®

CIPROXINE®

TAVANIC®
IZILOX®

FQ

Indications habituelles

- Infections urinaires
 - Cystites, pyélonéphrites, prostatites
- Infections osseuses
 - Excellente diffusion, voie orale
- Diarrhées bactériennes
 - Salmonellose, shigellose
- Infections des voies respiratoires
- Bactériémies / Endocardites



Effets indésirables

- ▣ Éruptions cutanée
- ▣ Troubles neurologiques
- ▣ Troubles digestif
- ▣ Arthropathies / Tendinopathies / Myalgies
- ▣ Phototoxicité
- ▣ Atteintes hépatiques
- ▣ Allongement de l'espace QT (moxifloxacin)

Contre indications

- Enfants de moins de 15 ans
- Grossesse
- Allaitement
- Insuffisance rénale
- Insuffisance hépatique : diminuer la posologie (Intervient chez les sujets âgés)

Interactions médicamenteuses

- Potentialisation de l'effet des AVK
- Interaction avec sels de fer et topiques gastro-intestinaux (respecter un temps de 2h entre les prises)

G - LES SULFAMIDES

a) Formes

- Formes orales
 - ▣ Bactériostatiques :
 - FANSIDAR ®
 - ▣ Bactéricides :
 - BACTRIM ®
 - BACTRIM forte ®
- Forme injectable bactéricide :
 - ▣ BACTRIM FORTE IM ®

b) Effets indésirables

- Réactions allergiques
- Troubles hématologiques
- Troubles digestifs
- Photosensibilisation
- Réduire la posologie si insuffisance rénale.

G - LES SULFAMIDES

c) Indications

- En première intention
 - Infections urinaires basses ou hautes
 - Prostatites
 - Pneumocystose :
 - traitement et prévention par BACTRIM[®]
- En seconde intention
 - Gonococcies
 - Otites
 - Choléra

d) Contre indications

- Insuffisance rénale
- Insuffisance hépatique
- Déficit en G6PD
- Allergie aux sulfamides
- Grossesse. Allaitement

H - LES GLYCOPEPTIDES

LES GLYCOPEPTIDES

- Présentation des molécules

- Vancomycine

- Forme IV :
 - Discontinu : 30 mg/kg/j en deux fois
 - Continu : dose de charge 15 mg/kg
puis 30 mg/kg/j
- Forme orale : 500 mg x4/jour

VANCOCIN®

- Teicoplanine

- Forme IV et SC :
 - 6 à 12 mg/kg 2x/j pendant 5
injections
 - puis 6 à 12 mg/kg/j

TARGOCID®

Indications habituelles

- Infections à staphylocoques méti-R
- Infections à pneumocoques péni-R
- Infections vraies à entérocoques ampi-R
- Infections à cocci gram+ chez les patients allergiques aux bêtalactamines
- Traitement de 2^{ème} ligne des colites pseudo-membraneuses
- Antibioprophylaxie des patients allergiques aux bêtalactamines



LES GLYCOPEPTIDES

Effets indésirables

- Toxicité rénale et auditive
- Allergie
- Troubles digestifs

Contre-indications

- ▣ Grossesse
- ▣ Allergies

Antibiotiques d'usage rare

- Clindamycine DALACINE
- Acide fusidique FUCIDINE
- Quinupristine + Dalfopristine SYNERCID
- Fosfomycine FOSFOCINE
- Tigécycline TYGACIL
- Colistine COLIMYCINE
- Daptomycine CUBICIN
- Linezolide ZYVOXID

Acide fusidique

FUCIDINE

- Posologie habituelle IV ou PO
500 mg x 2 à 3 / j
- Spectre utile :
 - Germes aérobies cocci gram + →

Staphylocoques métiS
Staphylocoques métiR
- Intérêt :
 - Très bonne diffusion au niveau de tous les tissus
- Utilisation :
 - Limitée aux infections staphylococciques notamment cutanées et ostéoarticulaires, **en association**, et sur antibiogramme



J - L'ACIDE FUSIDIQUE

b) Effets indésirables

- Troubles digestifs
- Allergies
- Intolérance veineuse si injection trop rapide
- Hépatites

c) Contre indications

- ▣ Allergie au produit
- ▣ Insuffisance hépatique
- ▣ Grossesse
- ▣ Allaitement (innocuité non établie)

d) Précautions

- ▣ Surveiller les fonctions rénales chez les insuffisants hépatiques, les personnes âgées et les nouveaux nés.
- ▣ À associer si infections sévères : pénicillines, aminosides, Vancomycine
- ▣ Administrer au cours des repas.

Tigécycline :TYGACIL

- Antibiotique de la famille des tétracyclines
- Spectre utile :
 - Germes aérobies cocci gram+ (y compris SAMR)
 - BGN « communautaires »
- Utilisation :
 - Infections compliquées de la peau et des tissus mous en alternative



Colistine :COLIMYCINE

- Antibiotique de la famille des lipopeptides
- Posologie habituelle
50000 à 100000 UI/kg/j en 2 à 3 fois
- Intérêt :
 - Reste actif sur les pyocyaniques résistant à tous les autres antibiotiques
- EI: néphrotoxique +++



K - LES NITRO-IMIDAZOLES (ANTIANAEROBIES)

a) Formes

- ▣ FLAGYL : per os ou injectable .
- ▣ TIBÉRAL ® : per os ou injectable en milieu hospitalier
- ▣ RODOGYL : per os
- ▣ Activité bactéricide et parasiticide.

b) Spectre étroit : les anaérobies

c) indication :

contre les bactéries anaérobies dans toutes leurs localisations

d) Effets indésirables

- Troubles digestifs
- Leucopénie
- Prurit

e) Précautions d'emploi

- NFS
- Examen neurologique si traitement prolongé
- Diminuer la posologie si insuffisance rénale
- À éviter en cas de grossesse ou d'allaitement

- LES NITRO-IMIDAZOLES

f) Contre-indications :

Hypersensibilité aux imidazolés

g) Interaction médicamenteuses :

- Alcool : effet antabuse (chaleur, rougeurs, vomissements, tachycardie). Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.
- Disulfirame : bouffées délirantes, état confusionnel

VI - RECAPITULATIF DES CONTRE-INDICATIONS

a) Grossesse et allaitement

- Aminosides - Cyclines
- Fluoquinolones - Sulfamides
- Vancomycine - Teicoplanine
- Fosfomycine - Fucidine

c) Insuffisance hépatique

- Macrolides
- Tétracyclines IV
- Adapter la posologie dans tous les cas pour les personnes âgées.

b) Insuffisances rénales

- Aminosides : néphrotoxiques
- Glycopeptides : Vancomycine
- Sulfamides
- Cyclines de la 1ère génération

d) Enfants

- Enfants de moins de 8 ans :
 - Cyclines
- Moins de 15 ans
 - Fluoquinolones
- Sulfamides antibactériens

V - SURVEILLANCE D'UNE ANTIBIOTHERAPIE

1) AVANT LA MISE EN ROUTE

a) Prélèvements bactériologiques

- Hémocultures : identification du germe
- Traitement débuté immédiatement

b) Vérifier :

- Absence d'antécédents allergiques
- Et/ou réaction anormale à un traitement antérieur

2) CRITERES D'EFFICACITE

- ☐ Disparition ou régression des signes d'infection
- ☐ Stérilisation des prélèvements bactériologiques

3) SURVEILLANCE

- ☐ État général - Température
- ☐ Pouls - Frissons
- ☐ NFS - Répétition des prélèvements
- ☐ Bilan rénal - Bilan hépatique

4) DEPISTAGE DES EFFETS INDESIRABLES

- ☐ Accidents allergiques immédiats (pénicillines)
- ☐ Malaise - Œdème
- ☐ Urticaire - Choc anaphylactique

V - SURVEILLANCE D'UNE ANTIBIOTHERAPIE

5) PRECAUTIONS

- Injections intraveineuses lentes ou IM profonde en surveillant les réactions du malade.
- **Si accident :**
 - Arrêt du traitement
 - Allonger le malade
 - Injection adrénaline/corticoïdes selon prescription
- **Effets Tardifs :**
 - Éruptions cutanées (Pénicillines, Céphalosporines)
 - Troubles digestifs : surveiller l'apparition de nausées, vomissements, diarrhées.
 - Audition (aminosides) : bourdonnements d'oreilles

6) CONSEILS

- Respecter les doses, les horaires et les modalités de prises
- Prévenir le médecin si effet indésirable
- Ne pas arrêter le traitement, même si les signes infectieux ont disparu
- Ne pas utiliser les antibiotiques d'une prescription antérieure

ASSOCIATIONS D' ANTIBIOTIQUES .

Indications cernées et longuement réfléchies!!!

Intérêts:

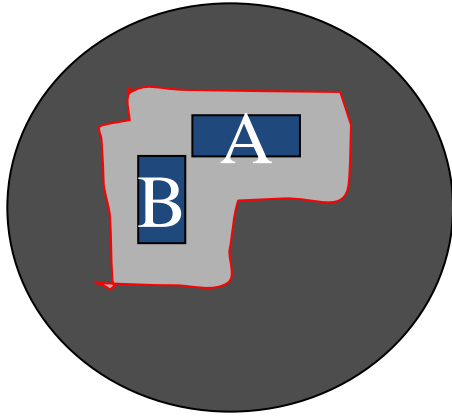
- Spectre étendu et effet synergique.
- Empêchement de la sélection de mutants résistants (*Mycobacterium tuberculosis*)

Inconvénients d'une association inappropriée :

- Augmentation des effets indésirables.
- Emergence de souches multi-résistantes
- Possibilité d'un effet antagoniste.
- Enfin, l'augmentation du coût de l'antibiothérapie.

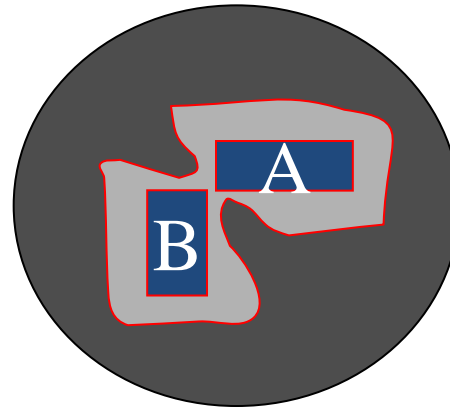
ASSOCIATIONS D'ANTIBIOTIQUES .

Les effets anti-microbiens d'une association d'antibiotiques:



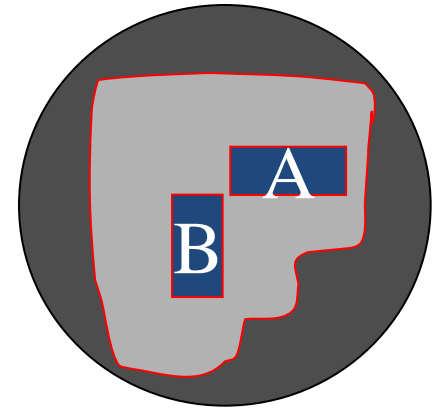
Effet indifférent

$$1 + 1 = 2$$



Effet antagoniste

$$1 + 1 < 2$$



Effet synergique

$$1 + 1 > 2$$

VI - CONCLUSION

- La classe des antibiotiques est relativement riche de médicaments
- Il y a essoufflement actuel de nouveaux dérivés, d'où la nécessité de bien les utiliser:
 - Pour OBTENIR le résultat souhaité
 - Pour EVITER les effets indésirables
 - Pour LIMITER les résistances
 - Pour PRESERVER leur avenir

Abréviations

- ampi-R : Résistant à l'ampicilline
- BGN : Bacille Gram Négatif
- BLSE : Béta Lactamase à Spectre Etendu
- BMR : Bactérie MultiRésistante
- CMI : Concentration Minimale Inhibitrice
- ERG : Entérocoque Résistant aux Glycopeptides
- fosfo-S : Sensible à la fosfomycine
- FPIA : Fluorescence Polarization ImmunoAssay
- GP : GlycoPeptide
- LCR : Liquide Céphalo-Rachidien
- méti-R : Résistant à la méticilline
- péni-R : Résistant à la pénicilline
- PLP : Protéine Liant les Pénicillines
- SAMR : Staphylocoque Aureus Méticilline Résistant
- SAMS : Staphylocoque Aureus Méticilline Sensible
- SNC : Système Nerveux Central
- VVC : Voie Veineuse Centrale
- VVP : Voie Veineuse Périphérique

